

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表2003-529630

(P2003-529630A)

(43)公表日 平成15年10月7日(2003.10.7)

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード [*] (参考)
C 0 9 D 201/00		C 0 9 D 201/00	4 C 0 8 1
A 0 1 N 25/10		A 0 1 N 25/10	4 H 0 1 1
59/16		59/16	A 4 J 0 3 8
			Z
59/20		59/20	Z
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 44 頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2001-544924(P2001-544924)	(71)出願人	スィー、アール、バード インコーポレイテッド
(86) (22)出願日	平成12年11月29日(2000.11.29)		アメリカ合衆国 07974 ニュージャージー
(85)翻訳文提出日	平成14年6月13日(2002.6.13)		州 マーレー ヒル セントラル アヴェニュー 730
(86)国際出願番号	P C T / U S 0 0 / 4 2 3 7 2	(72)発明者	テリー、リチャード
(87)国際公開番号	W O 0 1 / 0 4 3 7 8 8		アメリカ合衆国 ジョージア州 30094
(87)国際公開日	平成13年6月21日(2001.6.21)		コンヤーズ リトル ブルック ドライブ 1728
(31)優先権主張番号	0 9 / 4 6 1, 8 4 6	(74)代理人	弁理士 三好 秀和 (外1名)
(32)優先日	平成11年12月15日(1999.12.15)		
(33)優先権主張国	米国 (U S)		
最終頁に続く			

(54)【発明の名称】 銀塩のコロイドを含有するポリマー組成物

(57)【要約】

本発明は、抗菌性組成物、このような組成物の製造方法、そしてカテーテルおよびインプラントなどの医療デバイスに対するこのような組成物の使用に関する。本発明の組成物は、好都合には、イオンの水溶性が異なるために組成物中の活性なイオンに様々な放出運動を提供し、これにより、抗菌的な放出プロファイルを特定の適用に対して調節することができ、そしてある期間にわたって持続した抗菌活性がもたらされる。より詳細には、本発明は、1つまたは複数のオリゴダイナミック金属(銀など)の複数の塩から構成されるコロイドを含有するポリマー組成物に関する。本発明の方法は、1つまたは複数のオリゴダイナミック金属塩の溶液をポリマーの溶液または分散物と混合すること、および第1の金属塩の一部またはすべてと反応する他の塩を溶液に加えることによって塩のコロイドを沈殿させることを含む。本発明の組成物は、物品に含ませることができるか、または医療デバイスなどの物品におけるコーティング剤として用いることができる。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 基材および抗菌性ポリマーコーティングを含む製造物であって、前記ポリマーコーティングが、1つまたは複数のポリマーと、1つまたは複数のオリゴダイナミック金属の塩を含むコロイドとを含む製造物。

【請求項 2】 前記基材が医療デバイスである、請求項 1 に記載の製造物。

【請求項 3】 前記医療デバイスには、カテーテル、気管内チューブ、気管切開チューブ、創傷ドレナージデバイス、創傷手当て用品、ステント、インプラント、静脈内カテーテル、医療接着剤、縫合糸、シャント、手袋、コンドーム、コンタクトレンズ、胃造瘻管、医療用チューブ、心臓血管用製品、心臓弁、ペースメーカーリード線、ガイドワイヤーまたは尿捕集デバイスが含まれる、請求項 2 に記載の製造物。

【請求項 4】 前記医療デバイスがカテーテルである、請求項 3 に記載の製造物。

【請求項 5】 前記ポリマーが、水または含水有機溶媒に可溶である 1つまたは複数の親水性ポリマー、1つまたは複数の疎水性ポリマー、あるいは親水性ポリマーおよび疎水性ポリマーの両方の組合わせを含む、請求項 1 に記載の製造物。

【請求項 6】 前記親水性ポリマーが、ポリウレタン、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリアクリル酸、ポリアクリルアミド、カルボキシメチルセルロース、デキストラン、多糖、デンプン、グアール、キサントムガムおよび他のガム、コラーゲン、ゼラチン、生物学的ポリマー、ならびにそれらの混合物および共重合体からなる群から選択される、請求項 5 に記載の製造物。

【請求項 7】 前記疎水性ポリマーが、ポリテトラフルオロエチレン、ポリ塩化ビニル、ポリ酢酸ビニル、ポリ（エチレンテレフタレート）、シリコーン、ポリエステル、ポリアミド、ポリウレア、スチレンブロック共重合体、ポリメタクリル酸メチル、ポリアクリレート、アクリルブタジエンスチレン共重合体、ポリエチレン、ポリスチレン、ポリプロピレン、天然ゴムおよび合成ゴム、アクリロニトリルゴム、セルロース、ならびにそれらの混合物、誘導体および共重

合体からなる群から選択される、請求項 5 に記載の製造物。

【請求項 8】 前記コロイドが少なくとも 1 つの銀塩を含む、請求項 1 に記載の製造物。

【請求項 9】 前記銀塩が、塩化銀、ヨウ化銀、クエン酸銀、乳酸銀、酢酸銀、プロピオン酸銀、サリチル酸銀、臭化銀、アスコルビン酸銀、ラウリル硫酸銀、リン酸銀、硫酸銀、酸化銀、安息香酸銀、炭酸銀、銀スルファジアジンおよびグルコン酸銀からなる群から選択される、請求項 8 に記載の製造物。

【請求項 10】 前記コロイドが 2 つ以上のオリゴダイナミック金属の塩を含む、請求項 1 に記載の製造物。

【請求項 11】 前記オリゴダイナミック金属の塩が、水における異なる溶解性を有する複数の塩を含む、請求項 10 に記載の製造物。

【請求項 12】 前記オリゴダイナミック金属の塩が、乳酸銀、酢酸銀、クエン酸銀、塩化銀およびヨウ化銀を含む、請求項 11 に記載の製造物。

【請求項 13】 1 つまたは複数のポリマーと、1 つまたは複数のオリゴダイナミック金属の塩を含むコロイドとを含む製造物。

【請求項 14】 1 つのポリマーと、1 つまたは複数のオリゴダイナミック金属の塩を含むコロイドとを含む組成物。

【請求項 15】 前記コロイドが少なくとも 1 つの銀塩を含む、請求項 14 に記載の組成物。

【請求項 16】 前記銀塩が、塩化銀、ヨウ化銀、クエン酸銀、乳酸銀、酢酸銀、プロピオン酸銀、サリチル酸銀、臭化銀、アスコルビン酸銀、ラウリル硫酸銀、リン酸銀、硫酸銀、酸化銀、安息香酸銀、炭酸銀、銀スルファジアジンおよびグルコン酸銀からなる群から選択される、請求項 15 に記載の組成物。

【請求項 17】 前記コロイドが 2 つ以上のオリゴダイナミック金属の塩を含む、請求項 14 に記載の組成物。

【請求項 18】 前記オリゴダイナミック金属の塩が、水における異なる溶解性を有する複数の塩を含む、請求項 17 に記載の組成物。

【請求項 19】 前記オリゴダイナミック金属の塩が、乳酸銀、酢酸銀、クエン酸銀、塩化銀およびヨウ化銀を含む、請求項 18 に記載の組成物。

【請求項 20】 前記ポリマーが、水または含水有機溶媒に可溶である 1 つまたは複数の親水性ポリマー、1 つまたは複数の疎水性ポリマー、あるいは親水性ポリマーおよび疎水性ポリマーの両方の組合わせを含む、請求項 14 に記載の組成物。

【請求項 21】 前記親水性ポリマーが、ポリウレタン、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリアクリル酸、ポリアクリルアミド、カルボキシメチルセルロース、デキストラン、多糖、デンプン、グアール、キサンタムガムおよび他のガム、コラーゲン、ゼラチン、生物学的ポリマー、ならびにそれらの混合物および共重合体からなる群から選択される、請求項 20 に記載の組成物。

【請求項 22】 前記疎水性ポリマーが、ポリテトラフルオロエチレン、ポリ塩化ビニル、ポリ酢酸ビニル、ポリ（エチレンテレフタレート）、シリコーン、ポリエステル、ポリアミド、ポリウレア、スチレンブロッック共重合体、ポリメタクリル酸メチル、ポリアクリレート、アクリルブタジエンスチレン共重合体、ポリエチレン、ポリスチレン、ポリプロピレン、天然ゴムおよび合成ゴム、アクリロニトリルゴム、セルロース、ならびにそれらの混合物、誘導体および共重合体からなる群から選択される、請求項 20 に記載の組成物。

【請求項 23】 抗菌性組成物を製造するための方法であって、

a) 1 つまたは複数のポリマーの溶液、分散物またはその組合わせを作製する工程；および

b) 前記ポリマー溶液においてコロイドを形成させる工程であって、

1) オリゴダイナミック金属の 1 つまたは複数の塩を含む塩 A の溶液、および

2) 塩 A と反応して、微細なコロイド状沈殿を形成させるさらなる塩を含む塩 B の溶液を接触させることを含む工程を含む方法。

【請求項 24】 工程 (b) におけるコロイドが別に形成され、その後、ポリマー溶液と一緒にされる、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 25】 前記コロイドがポリマー溶液においてインシトゥーで形成される、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 26】 塩 A が、銀、白金、金、亜鉛、銅、セリウム、ガリウム、パラジウム、ロジウム、イリジウム、ルテニウムおよびオスミウムからなる群から選択される金属の塩を含む、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 27】 塩 B が、酢酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、重酒石酸塩、臭化物塩、炭酸塩、塩化物塩、クエン酸塩、葉酸塩、グルコン酸塩、ヨウ素酸塩、ヨウ化物塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、シュウ酸塩、酸化物、パルミチン酸塩、過ホウ酸塩、フェノスルホン酸塩、リン酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、スルファジジン類、硫酸塩、硫化物塩、スルホン酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、チオグルコール酸塩およびチオ硫酸塩からなる群から選択されるアニオンを含む、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 28】 塩 B が、カルシウム、ナトリウム、リチウム、アルミニウム、マグネシウム、カリウムおよびマンガンからなる群から選択されるカチオンを含む、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 29】 工程 (b) において形成されるコロイドが少なくとも 1 つの銀塩を含む、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 30】 前記銀塩が、塩化銀、ヨウ化銀、クエン酸銀、乳酸銀、酢酸銀、プロピオン酸銀、サリチル酸銀、臭化銀、アスコルビン酸銀、ラウリル硫酸銀、リン酸銀、硫酸銀、酸化銀、安息香酸銀、炭酸銀、銀スルファジジンおよびグルコン酸銀からなる群から選択される、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 31】 工程 (b) において形成されるコロイドが、水における異なる溶解性を有する複数の塩を含む、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 32】 工程 (b) において形成されるコロイドが、乳酸銀、酢酸銀、クエン酸銀、塩化銀およびヨウ化銀を含む、請求項 31 に記載の方法。

【請求項 33】 前記ポリマーが、親水性ポリマー、1 つまたは複数の疎水性ポリマー、あるいは親水性ポリマーおよび疎水性ポリマーの両方の組合わせである、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 34】 前記ポリマー溶液が、前記ポリマーを超臨界液体に溶解することによって作製される、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 35】 基材をコーティング組成物に浸漬するか、または基材にコ

ーティング組成物を噴霧することを含む物品の製造方法であって、前記コーティング組成物が、ポリマー、モノマーまたはそれらの任意の組合せ、および1つまたは複数のオリゴダイナミック金属の塩を含むコロイドを含む方法。

【請求項36】 物品の製造方法であって、

1) 1つまたは複数のオリゴダイナミック金属の塩を含むコロイドを含有する、1つまたは複数のポリマーの溶液、分散物またはそれらの組合わせを作製する工程；および

2) 前記溶液を乾燥して、固体のポリマー物品を作製する工程を含む方法。

【請求項37】 物品の製造方法であって、

1) 1つまたは複数のオリゴダイナミック金属の塩を含むコロイドを含有する、1つまたは複数のポリマーの溶液、分散物またはそれらの組合わせを含む組成物を作製する工程；

2) 前記組成物を乾燥する工程；および

3) 熱を加えながら前記組成物を加工して、物品を作製する工程を含む方法。

【請求項38】 物品の製造方法であって、

1) 1つまたは複数のオリゴダイナミック金属の塩を含むコロイドを含有する、1つまたは複数のポリマーの溶液、分散物またはそれらの組合わせを含む組成物を作製する工程；

2) 工程(1)において作製された組成物を1つまたは複数のポリマーと配合する工程；および

3) 工程(2)において作製された組成物を、熱を加えながら加工して、物品を形成する工程を含む方法。

【請求項39】 ポリマー、モノマーまたはそれらの任意の組合せと、1つまたは複数のオリゴダイナミック金属の塩を含むコロイドとを含む組成物に型枠を浸漬することを含む物品の製造方法。

【請求項40】 ポリマー、モノマーまたはそれらの任意の組合せと、1つ

または複数のオリゴダイナミック金属の塩を含むコロイドとを含む組成物を注入成形することを含む物品の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(発明の分野)

本発明は、一般的には、ポリマー組成物、そして医療デバイスなどの物品を製造またはコーティングするためのその使用に関する。より詳細には、本発明は、ポリマーおよびオリゴダイナミック塩を含有する抗菌性組成物に関する。

【0002】

(発明の背景)

長年にわたり、銀および銀塩が抗菌剤として使用されている。銀の初期の医学的使用は、新生児における眼感染を防止するために硝酸銀水溶液を適用することであった。銀の塩、コロイドおよび複合体もまた、感染を防止および抑制するために使用されている。例えば、コロイド状の金属銀が、結膜炎、尿道炎および膣炎に対して局所的に使用されている。

【0003】

金、亜鉛、銅およびセシウムなどの他の金属もまた、単独および銀との組合せの両方で抗菌性を有することが見出されている。これらの金属および他の金属は、微量においてさえ抗菌的挙動（「オリゴダイナミック」と呼ばれる性質）をもたらすことが示されている。

【0004】

さらに、銀は、カテーテル、カニューレおよびステントなどの医療デバイスに対する抗菌的使用が知られている。抗菌性の医療デバイスを得る1つの通常の方法は、例えば、蒸着コーティング、スパッターコーティングまたはイオンビームコーティングによって金属銀を基材の表面に直接析出させることである。しかし、これらの非接触的析出コーティング技術は多くの欠点を有する。これらの欠点には、接着不良、コーティングの均一性がないこと、および特別な加工条件（いくつかの銀塩は光に敏感であるので暗所での調製など）が必要なことが含まれる。これらのコーティングの1つの特定の欠点は、そのようなコーティングが形成されるプロセスでは、カテーテルまたはステントの内腔などの隠れた領域または包まれた領域が十分にコーティングされないということである。さらに、これら

の方法は、コーティングから銀が放出されず、そして抗菌作用を提供するためにコーティングとの接触が必要であるという点で金属状の銀に非常に類似するコーティングをもたらす。高濃度の銀を基材に析出させることができるが、水性流体にさらされたとき、自由なイオン性の銀がほとんど放出されない。その結果、これらのコーティングは限られた抗菌活性をもたらすだけである。これらのコーティングは、本質的には、デバイスの表面における微生物のコロニー形成を遅らせる。しかし、これらのコーティングは、水性流体に十分な銀イオンを放出しないので、デバイスを挿入したときに身体内に持ち込まれる細菌からの保護をほとんどもたらさず、そして周囲の組織における感染を防止しない。

【0005】

基材に銀をコーティングする別の方法は溶液からの銀の析出または電着を伴う。これらの方法の欠点には、接着不良、基材表面の銀付着が低いこと、表面調製が必要であること、およびコーティングを作製するために通常の場合には要求される多段階の浸漬操作に伴う大きな作業コストが含まれる。接着問題は、析出剤および安定化剤（金および白金の金属など）を含ませることによって、あるいは銀化合物と基材表面との間に化学的複合体を形成させることによって検討されている。しかし、さらなる成分を含ませることは、そのようなコーティングを作製することの複雑度およびコストを増大させる。

【0006】

多くの医療デバイスの場合、デバイス表面に滑らかなコーティングを有することが好ましい。滑らかなコーティングにより、デバイスの挿入が助けられ、組織への外傷が低下し、そして細菌の接着性が低下する。滑らかなコーティングもまた所望される医療デバイスの表面に銀および他の金属が直接施される従来方法の別の欠点は、もう一つの滑らかなコーティングを、抗菌性コーティングを覆ってデバイスに施さなければならないということである。これは、製造コストおよび製造時間を増大させる。

【0007】

これらのコーティングのいくつかは、基材の周りの溶液または組織に銀イオンを様々な程度で放出する。しかし、そのようなコーティングの活性化は、カテー

テル、ステントおよびカニューレなどの医療インプラントとの使用に適さない条件を必要とすることが多い。これらの条件には、コーティング表面の研磨、180℃を越える温度への加熱、過酸化水素との接触、および電流による処理が含まれる。

【 0 0 0 8 】

抗菌性医療デバイスを得る別の従来の方法は、物品が形成されるポリマー基材料物質に銀、銀塩および他の抗菌性化合物を取り込ませることである。オリゴダイナミック金属を様々な方法でポリマー基材に物理的に取り込ませることができる。例えば、銀塩の液体溶液を、ポリマー物品が形成される前に、例えば、ペレット形態の固体ポリマーに浸漬、噴霧または刷毛塗りすることができる。あるいは、固体形態の銀塩を、細かく分割されたポリマー樹脂または液体化されたポリマー樹脂と混合することができ、その後、ポリマー樹脂は物品に成型される。さらに、オリゴダイナミック化合物は、重合前に材料のモノマーと混合することができる。

【 0 0 0 9 】

この方法には欠点がある。1つのそのような欠点は、より多くの量のオリゴダイナミック物質が、デバイスの表面に効果的な抗菌活性を提供するために必要であるということである。別の欠点は、大部分のデバイスポリマーは、オリゴダイナミック物質の拡散および放出を助ける水を、吸収したとしてもほとんど吸収しないために、オリゴダイナミック物質の放出を可能にする物品を製造することが困難であり、そのため、限られた抗菌作用を提供するだけの物品が得られるということである。

【 0 0 1 0 】

抗菌性医療デバイスを得るさらに別の方法は、その後に物品の表面に施されるポリマーコーティングにオリゴダイナミック剤を取り込ませることである。典型的には、オリゴダイナミック剤は、オリゴダイナミック剤粒子の溶液または懸濁物の形態でコーティング溶液に混合される。この方法に伴う問題には、基材へのコーティングの接着不良、オリゴダイナミック粒子の沈降および凝集、ならびに期間における不十分な抗菌活性が含まれる。

【 0 0 1 1 】

オリゴダイナミック剤粒子の沈降は、粒子のサイズおよび密度の結果として生じる。そのような溶液からの粒子の沈降は、組成物においてオリゴダイナミック剤の濃度の予想されない変化を生じさせることがある。イオン濃度のこのような変化は、市販製品を製造することに対していくつかの欠点をもたらす。第1に、オリゴダイナミック剤の濃度の予測されない変化は、抗菌性イオンの特定の濃度を有する組成物、従って、特定の有効性を有する組成物を製造することを困難にする。そのうえ、このような変化は、同じ抗菌剤濃度を有する組成物の多数のバッチを製造することを困難にする。さらに、抗菌性イオンの濃度は、その接着性および滑らかさなどの組成物の他の性質に影響を及ぼし得る。抗菌活性が一定していることは、医療デバイスの製造においては不可欠である。

【 0 0 1 2 】

粒子懸濁物に関連する別の問題は粒子の凝集である。粒子の凝集は、より大きな粒子サイズをもたらし、溶液からの粒子の沈降を増大させる。そのうえ、懸濁物およびコーティング溶液における粒子の凝集は、コーティングされた表面に触れたときに気付くには十分に大きい粒子をコーティング物中に生じさせることがある。そのようなコーティング剤を使用して製造された物品は、患者に対する快適性が低下しており、したがって望ましくない。

【 0 0 1 3 】

多くの研究者がこれらの問題を克服することを試みている。例えば、米国特許第4,592,920号(Murtfeldtら)には、30ミクロン以下の粒子サイズを有する粉末化された金属を使用することによってこの分野における沈降および凝集の問題を克服しようとする方法が開示されている。しかし、Murtfeldt特許のコーティングは欠点をいくつか示している。例えば、Murtfeldtのコーティングは、下記の方法を使用することによって克服される接着不良を示す。第1に、Murtfeldt特許は、カテーテルの表面に対するコーティングの結合を妨害する望ましくない化合物を溶出させるためにカテーテルの前処理を勧めている。第2に、Murtfeldt特許は、カテーテルの表面にコーティングを結合させて、接着性を増大させるために、架橋化合物また

はプライマーの使用を勧めている。これは、コーティングされたデバイスの製造にさらなる製造工程を加える。これらの欠点に加えて、M u r t f e l d t 特許においてカテーテルを製造およびコーティングするために使用される方法は、より小さい粒子サイズを有する銀を使用した場合でさえ、沈降および凝集の問題が生じると考えられる。

【0014】

米国特許第4, 849, 223号(P r a t t ら)は、高濃度のポリマー固体またはモノマー固体を含有し、従って粘性である溶液を使用することによって、その発明における粒子の沈降および凝集を克服することを試みている。高濃度のポリマー固体を含有する高粘度のコーティング溶液に粒子を懸濁することは、粒子の沈降および凝集を低下させる一般的な方法である。この方法によって作製されたコーティングは、通常、非常に厚く、その結果、均一でないことが多い。厚いコーティングはまた、薄いコーティングよりも大きな費用がかかり、かつ乾燥が遅く、そして製造がより困難である。P r a t t 特許のコーティングもまた接着不良を示す。接着性を増大させるために、P r a t t 特許は、コーティングされる基材に類似するコーティング物質を使用すること、コーティング組成物が施される前に基材の表面を前処理すること、または基材とコーティング物との間にさらなるコーティング層を加えることを勧めている。

【0015】

米国特許第5, 019, 096号(F o x , J r . ら)には、相乗作用的な量のクロルヘキシジンおよび銀塩をマトリックス形成ポリマーに混合することによって銀の抗菌活性を増大させる方法が開示されている。ポリマーは、長期間にわたって抗菌剤の放出を可能にするようなものである。しかし、F o x 特許は、銀粒子をコーティング溶液に分散することに依存しており、粒子の沈降および凝集に関連する問題を受けやすい。

【0016】

米国特許第4, 677, 143号(L a u r i n ら)には、デバイスをコーティングするか、またはデバイスを形成する誘電率が低い結合剤に抗菌性金属イオンを混合することによって、デバイスの表面からの抗菌性金属イオンの放出を高

める方法が開示されている。結合剤の性質により、粒子はチェーン様構造をそれ自身の間に形成させることができる。このようなチェーン様構造は、抗菌剤の初期用量を提供するために、そして内部の粒子が表面に到達して、抗菌剤のさらなる用量を時間とともに提供するための経路をもたらすために、表面の粒子を溶解させることができる。しかし、Laurin特許もまた、銀粒子をコーティング溶液に分散することに依存しており、粒子の沈降および凝集に関連する問題を受けやすい。

【 0 0 1 7 】

米国特許第4,933,178号(Capelli)には、スルホニルウレアのオリゴダイナミック金属塩を含有するポリマーコーティング物が開示されている。Capelli特許は、カルボン酸をコーティング組成物に加えることによって、コーティング物における抗菌性金属の溶解性および安定性を改善し、そして抗菌剤の持続した放出を提供することを試みている。特定のカルボン酸およびそれらが混合される割合により、ポリマーコーティング組成物からの抗菌剤の放出速度が決定される。

【 0 0 1 8 】

米国特許第5,848,995号(Walder)には、AgClを抗菌剤として含有するポリマーの固相製造が開示されている。Walderプロセスにおいては、固体のポリマーペレットが、ペレットに吸収される硝酸銀の溶液に最初に浸けられる。その後、ペレットは洗浄、乾燥され、そして塩化ナトリウムの溶液に浸けられる。塩の塩化物イオンがペレットのポリマーマトリックスに吸収され、そこで、塩化物イオンは硝酸銀と反応して塩化銀を形成する。その後、ペレットは洗浄、乾燥され、そして溶融加工される。Walder特許の組成物は、親水性ポリマーに限定され、そして熱成形しなければならず、そして多数の放出速度を提供するための他の銀塩、あるいは抗菌的有効性を高めるための他のオリゴダイナミック剤または医療薬剤を含有していない。

【 0 0 1 9 】

従って、物品の表面だけでなく、周囲の組織においてもまた、医療デバイスなどの物品を感染抵抗性にするための方法を提供することがこの分野では求められ

ている。抗菌活性を提供するために物品に取り込ませることができる組成物もまたこの分野では求められている。さらに、改善された接着性を示す、物品に対するコーティング剤として用いることができる組成物が求められている。従来のオリゴダイナミック組成物の溶解性、沈降および凝集の問題を克服し、そしてオリゴダイナミック剤の増強された持続的放出を示す組成物もまた求められている。

【0020】

(発明の要約)

一般的には、本発明は、第1の局面において、組成物中に最小の粒子サイズのオリゴダイナミック塩を生成することによって、沈降および凝集を低下させるという利点を提供する抗菌性組成物からなる。コロイドを組成物において使用することによりまた、先行技術において使用される懸濁物に関連する様々な困難を伴うことなく、より大きな量の抗菌性イオンを取り込ませることができる。

【0021】

別の局面において、本発明の組成物は、組成物中における種々の塩の水溶性が異なるために、活性なオリゴダイナミックイオンの放出運動が変化するという利点を提供する。これらの変化した放出運動は、挿入直後の抗菌活性を提供するオリゴダイナミックイオンの初期放出を可能にし、そして組成物からのオリゴダイナミックイオンのその後の継続した長期間の放出を可能にし、これにより長期間の持続した抗菌活性が得られる。

【0022】

いくらかはより詳しく述べられているが、本発明は、1つの局面において、ポリマーと、1つまたは複数のオリゴダイナミック剤の塩を含有するコロイドとを含む組成物に関する。1つの開示された実施形態において、ポリマーは親水性ポリマーである。別の開示された実施形態において、ポリマーは疎水性ポリマーであるが、さらに別の実施形態においては、ポリマーはこれらの2つのタイプのポリマーの組合せである。

【0023】

1つの開示された実施形態において、本発明は、銀の1つまたは複数の塩をオリゴダイナミック剤として含む。別の実施形態において、組成物は、亜鉛、金、

銅、セリウムおよびその他のなどの他のオリゴダイナミック金属のさらなる塩を必要に応じて含有する。さらに別の実施形態において、組成物は、電池作用を促進する1つまたは複数の貴金属のさらなる塩を必要に応じて含む。さらにまた別の実施形態において、組成物は、白金、パラジウム、ロジウム、イリジウム、ルテニウム、オスミウムなどの白金族金属のさらなる塩を必要に応じて含む。組成物は、組成物に有益な性質を提供するか、または組成物の抗菌的有効性を改善する任意の他の成分を必要に応じて含有する。

【0024】

別の局面において、本発明は、このような抗菌性組成物を製造するための方法に関する。本発明の方法は、オリゴダイナミック剤のコロイドを、溶液、懸濁物、またはポリマー溶液およびポリマー懸濁物の組合せにおいて形成させることを含む。用語「ポリマー組成物」および用語「ポリマー溶液」は、本明細書および請求項を通して交換可能に使用され、ともに、任意のポリマー溶液、ポリマー分散物、またはポリマー溶液およびポリマー懸濁物の組合せを意味する。コロイドを最初に形成させ、その後、ポリマー組成物に加えることができ、あるいはコロイドをポリマー組成物においてインシトゥーで形成させることができる。好ましくは、コロイドは、ポリマー組成物においてインシトゥーで形成される。

【0025】

コロイドを形成させる方法は、例えば、少なくとも一方の塩がオリゴダイナミック剤の塩である2つ以上の塩と一緒にすることを含む。これらの塩は、本明細書中では塩Aおよび塩Bとして示される。塩Aは、1つまたは複数のオリゴダイナミック剤を含む。塩Bは、塩Aと反応してコロイドを形成させることができる1つまたは複数の塩を含む。塩Aおよび塩Bは、任意の方法および任意の順序と一緒にすることができる。しかし、塩Aは、塩Bと比較したとき、化学量論的な量または過剰に存在することが好ましい。

【0026】

必要な場合には、さらなる成分を本発明の抗菌性組成物に加えることができる。このような成分には、さらなるオリゴダイナミック剤、さらなる可溶性の塩、電池作用を提供する塩、および組成物に有益な性質を提供するか、または組成物

の抗菌活性を高める任意の他の成分が含まれるが、これらに限定されない。そのような成分には、抗菌剤、抗生物質および他の医療薬剤が含まれるが、これらに限定されない。

【0027】

1つの開示された実施形態において、本発明の抗菌性組成物は、1つまたは複数のポリマーの溶液、分散物、または溶液および分散物の組合せを作製することによって製造される。次に、塩Aを含む溶液がポリマー組成物に加えられる。その後、塩Bを含む溶液が、オリゴダイナミック剤（1つまたは複数）の細かいコロイド塩（1つまたは複数）を沈殿させるためにポリマー組成物に加えられる。オリゴダイナミック剤が金属塩である場合、塩Aの金属カチオンが塩Bのアニオンと反応して、細かいコロイドとして沈殿する溶解性が低い塩が形成される。塩Bは、塩Aの一部またはすべてと反応するのに十分な量でポリマー組成物に加えられる。必要に応じて、他の塩が、その後、塩Aの残る量の一部またはすべてと反応する量で加えられる。

【0028】

別の開示された実施形態において、塩Bがポリマー組成物に加えられ、その後、過剰量または化学量論的量の塩Aが加えられる。さらに別の実施形態において、塩Aおよび塩Bを一緒にして、コロイドを形成させ、その後、コロイドがポリマー組成物に加えられる。

【0029】

これらの方法によって作製される最終的なポリマー組成物は、塩Aのオリゴダイナミックカチオンと塩Bのアニオンとから構成される1つまたは複数のコロイド状の塩、そして塩Aのアニオンと塩Bのカチオンとから構成される1つまたは複数の溶解性の塩を含有する。

【0030】

別の局面において、本発明は、基材および本発明の抗菌性組成物を含む製造物に関する。開示された実施形態において、本発明の組成物は、物品自体の製造において用いられる。従って、最終的な物品は、1つまたは複数の本発明の組成物から、単独または他のポリマー組成物との組合せで構成される。別の開示された

実施形態において、本発明の組成物は、予め成形された物品にコーティング剤として施される。コーティングされた物品は、例えば、物品を組成物に浸漬するか、または物品に組成物を噴霧し、その後、コーティングされた物品を乾燥することによって製造することができる。好ましい実施形態において、本発明の組成物は、医療デバイスをコーティングするために使用される。

【0031】

(好ましい実施形態の詳細な説明)

組成物

第1の局面において、本発明は抗菌性組成物を提供する。本発明の組成物は、ポリマーと、1つまたは複数のオリゴダイナミック剤の複数の塩から構成されるコロイドとを含む。本発明で使用される用語「オリゴダイナミック剤」は、少量で存在するときでさえ、抗菌活性を提供し得る任意の化合物を示す。

【0032】

任意のポリマーを本発明において用いることができ、これには、親水性ポリマー、疎水性ポリマー、およびこれらの2つのタイプのポリマーの混合物が含まれる。親水性ポリマーの使用が、そのようなポリマーによりさらなる様々な利益がもたらされるので好ましい。これらの利益には、患者の快適性に必要な増大した滑らかさ、組成物からのオリゴダイナミックイオンの放出を助ける身体からの水性流体の増大した吸収、細菌接着の阻害、およびいくつかの金属塩の改善された溶解性が含まれる。本発明に最もよく適する親水性ポリマーは、水または含水有機溶媒に可溶な親水性ポリマーである。ポリマーを沈殿させることなく水をポリマー組成物に加えることができることにより、水溶性の塩をコーティング組成物に直接加えることができる。水は、ポリマー組成物内における塩のコロイドの生成を促進する。このために、ポリマー溶液は1重量%から50重量%の水（より好ましくは、5重量%から30重量%の水）を含有することが好ましい。

【0033】

しかし、塩のコロイドはまた、水をほとんど含有しないアルコール、有機溶媒または両方を使用して形成させることができるので、水の使用は限定ではない。0%から1%の水を含有するアルコールおよび有機溶媒の使用は、疎水性ポリマ

ーが本発明において使用される場合に好ましい。

【0034】

組成物を作製するために使用され得る親水性ポリマーの例には、ポリエーテルポリウレタン、ポリエステルポリウレタン、ポリウレタンウレアおよびそれらの共重合体を含むポリウレタン；ポリビニルピロリドン；ポリビニルアルコール；ポリエチレングリコールおよびそれらの共重合体；ポリプロピレングリコールおよびそれらの共重合体；ポリオキシエチレンおよびそれらの共重合体；ポリアクリル酸；ポリアクリルアミド；カルボキシメチルセルロース；セルロースおよびその誘導体；デキストランおよび他の多糖；デンプン；グアール；キサンタムガムおよび他のガムおよび増粘剤；コラーゲン；ゼラチン；他の生物学的ポリマーが含まれるが、これらに限定されない。好ましい親水性ポリマーは、ポリウレタンおよびポリウレタン共重合体（ポリエーテルポリウレタンなど）である。

【0035】

本発明において使用される最適な疎水性ポリマーの例には、ポリテトラフルオロエチレン、ポリ塩化ビニル（PVC）、ポリ酢酸ビニル、ポリ（エチレンテレフタレート）、シリコーン、ポリエステル、ポリアミド、ポリウレア、スチレンブロッック共重合体、ポリメタクリル酸メチル、アクリルブタジエンスチレン共重合体、ポリエチレン、ポリスチレン、ポリプロピレン、天然ゴムおよび合成ゴム、アクリロニトリルゴム、ならびにそれらのいずれかの混合物および共重合体が含まれるが、これらに限定されない。好ましい疎水性ポリマーは、コーティングされる基材に依存する。基材と化学的に類似または同一である疎水性ポリマーが、好都合には、単独で使用されるか、または基材に対するコーティングの接着を増強するコーティングを形成させるために親水性ポリマーと組み合わせて使用される。

【0036】

本発明のコロイドは1つまたは複数のオリゴダイナミック塩を含む。下記に示される方法の議論において、これらの塩は塩Aとして示される。好ましい実施形態において、オリゴダイナミック塩は、オリゴダイナミック金属の1つまたは複数の塩を含む。これらの塩は、同じオリゴダイナミック金属の異なる塩であって

もよく、あるいは異なるオリゴダイナミック金属の塩であってもよい。本発明における有用なオリゴダイナミック金属には、銀、白金、金、亜鉛、銅、セリウム、ガリウム、オスミウムなどが含まれるが、これらに限定されない。好ましいオリゴダイナミック金属は銀である。

【0037】

他の金属の塩を、コロイドを形成させるために用いることができる。下記に示される方法の議論において、これらの塩は塩Bとして示される。これらの塩は、カルシウム、ナトリウム、リチウム、アルミニウム、マグネシウム、カリウム、マンガンなど（これらに限定されない）を含むカチオン性イオンを含有し、そしてまた銅、亜鉛およびその他などのオリゴダイナミック金属カチオンを含むことができる。これらの塩は、酢酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、重酒石酸塩、臭化物塩、炭酸塩、塩化物塩、クエン酸塩、葉酸塩、グルコン酸塩、ヨウ素酸塩、ヨウ化物塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、シュウ酸塩、酸化物、パルミチン酸塩、過ホウ酸塩、フェノスルホン酸塩、リン酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、スルファジジン類、硫酸塩、硫化物塩、スルホン酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、チオグルコール酸塩、チオ硫酸塩およびその他（これらに限定されない）を含むアニオンを含有する。

【0038】

本発明の組成物はまたさらなる抗菌性物質を含有することができる。例えば、本発明の組成物は、オリゴダイナミック金属の抗菌作用を増強する金属（白金族の金属など）の塩、または電池作用を促進する他の金属の塩を含有することができる。

【0039】

本発明の組成物はまた、さらなる医療用化合物の任意の組合せを含有することができる。そのような医療用化合物には、抗菌剤、抗生物質、抗真菌剤、抗ウイルス剤、抗血栓剤、麻酔剤、抗炎症剤、鎮痛剤、抗ガン剤、血管拡張物質、創傷治癒剤、血管形成剤、止血剤、免疫増強剤、増殖因子および他の生物学的因子が含まれるが、これらに限定されない。好適な抗菌剤には、クロルヘキシジンおよびその塩などのビグアニド化合物；トリクロサン；ペニシリン類；テトラサイク

リン類；ゲンタマイシンおよびトブラマイシン（商標）などのアミノグリコシド；ポリミキシン類；リファンピシン類；バシトラシン類；エリスロマイシン類；バンコマイシン類；ネオマイシン類；クロラムフェニコール類；ミコナゾール；オキシソリン酸、ノルフロキサシン、ナリジクス酸、ペフロキサシン、エノキサシンおよびシプロフロキサシンなどのキノロン類；スルホンアミド類；ノノキシノール9；フシジン酸；セファロスポリン類；ならびにそのような化合物および類似する化合物の組合せが含まれるが、これらに限定されない。これらのさらなる抗菌性化合物は増強した抗菌作用をもたらす。

【0040】

本発明の組成物はまた補助的な成分を含有することができる。そのような補助的成分の例には、粘度調節剤および流動調節剤、抗酸化剤、従来の顔料、脱泡剤および消泡剤、ならびに脱色剤が含まれるが、これらに限定されない。本発明の組成物はまた、色または放射線不透過性をもたらすか、あるいは組成物の審美的外見を高めるために従来の色素および顔料を含有することができる。本発明の組成物はまた、患者に対する快適性および組織の健康状態を高めるさらなる潤滑剤および他の添加物を含有することができる。

【0041】

下記の機構により拘束されることは望まないが、本発明の組成物の好都合な性質の多くは、コロイドに存在する種々の金属塩の溶解性が異なることから生じていると考えられる。コロイドにおける様々な金属塩のこれらの異なる溶解性により、様々な放出運動が活性なオリゴダイナミック金属（1つまたは複数）にもたらされる。例えば、本発明の組成物から構成される医療デバイス、または本発明の組成物がコーティングされた医療デバイスの場合、水溶性が大きいそのような塩はかなり迅速にコーティングから放出され、これにより、デバイスを患者に挿入したときに持ち込まれる細菌を殺す大きな初期用量の抗菌活性がもたらされる。この初期用量は「クイックキル」として示されることがあり、そしてこの抗菌活性は、コーティングされたデバイスまたは組成物が、細菌培養物に置床されたときにデバイスまたは組成物の周りに細菌の非増殖域を生じさせる能力によって確認される。この試験は、「阻害域」アッセイとして知られている。水溶性が低

いそのような塩はよりゆっくり組成物から放出され、これにより、ある期間にわたって持続した抗菌活性または長期間の抗菌活性がもたらされる。

【0042】

組成物において様々な程度の溶解性を有する塩を選択することにより、本発明の組成物を、本発明の組成物を含む物品の特定の適用に合わせることができる。詳細には、本発明の組成物は、医療デバイスを挿入するときに持ち込まれる細菌を、抗菌性金属塩の迅速な放出、そしてその後、細菌の移動および増殖を長く阻害することと、溶解性が低い抗菌性金属塩の長期間にわたるより緩慢な放出との両方によって、デバイスの表面と周囲の流体および組織との両方において殺すように調節することができる。オリゴダイナミック剤の放出を調節できることは、即時的な抗菌活性と持続した抗菌活性との両方がもたらされるので、従来の抗菌性組成物を上回る利点である。

【0043】

本発明の組成物の別の利点は、コロイドがポリマー組成物内において形成されることにより、金属塩について最小の粒子サイズを有する超微細な粒子が得られるということである。この最小の粒子サイズは沈降および凝集を遅らせる。組成物におけるコロイドの使用はまた、先行技術において使用される懸濁物に関連する様々な困難なことを伴うことなく、より大きな量の抗菌性金属を組み込ませることを可能にする。

【0044】

従来の抗菌性ポリマー組成物に関連する問題を低下または除くことによって、本発明は、長期間にわたって最適な抗生物活性を提供するように選択された特定の塩の組合せによって調節することができる特定の抗菌性イオン放出プロファイルとともに特定の抗菌的イオン濃度を有する再現可能な組成物を提供する。例えば、本発明の組成物は、創傷排液管などの体内で短期間使用される医療デバイスの場合には5日以内に、あるいはフォーリーカテーテルなどのより長い期間使用されるデバイスの場合には30日以内に、そのオリゴダイナミック剤の大部分が放出されるように調節することができる。

【0045】

次に、本発明の調節された送達実施形態が、特定の銀塩のコロイドを含有するポリウレタン組成物に関してさらに記載される。これは、本発明の1つの実施形態の一例に過ぎないこと、そして当業者は、本開示に基づいて、特定の目的に対して好適な放出プロファイルを有する組成物を提供するために異なる溶解性を有する複数の塩を選択および決定できることを理解しなければならない。

【0046】

コーティング溶液が、75/25重量比のTHF/アルコールの混合物におけるポリエーテルポリウレタン-ウレアブロック共重合体の4.7%溶液から作製される。十分な量の10%硝酸銀 (AgNO_3) 水溶液が、溶液中のコーティング固体の重量に基づいて約15%の最終的な銀濃度を得るためにTPHポリマー溶液に加えられる。

【0047】

塩化ナトリウム、ヨウ化亜鉛、クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウムおよび乳酸ナトリウムの各水溶液（それぞれ1.0%の溶液）が、組成物中に存在する硝酸銀の15%とそれぞれの塩が反応するのに十分な量で共重合体の溶液に加えられる。塩化銀、ヨウ化銀、クエン酸銀、酢酸銀および乳酸銀の各コロイドが最終的なコーティング組成物において形成される。このコーティング組成物はまた、25%の未反応の可溶性の硝酸銀、ならびに硝酸銀および硝酸亜鉛の塩生成物を含有する。組成物におけるこれらの異なる塩の溶解性が異なることにより、この組成物がコーティングされたデバイスが体液にさらされたときに、コーティング組成物におけるオリゴダイナミック銀の異なる長期間の様々な放出速度がもたらされる。

【0048】

硝酸銀は、組成物に存在する塩の最も可溶性の塩であり、コーティングが体液に最初にさらされたときに迅速に放出される。乳酸銀は、硝酸銀よりも低い溶解性を有するが、存在するそれ以外の塩よりも大きな溶解性を有しているので、次に放出される。その後、酢酸銀、その後にクエン酸銀、そしてその後に塩化銀、そして最後にヨウ化銀が、それぞれの相対的な溶解性に基づいてコーティング組成物から放出される。

【0049】

組成物からのオリゴダイナミック剤の初期放出および放出の継続期間はいくつかの要因に依存する。このような要因には、コロイドに形成された特定の塩の相対的な水溶性、コロイドにおける塩の濃度が含まれる。この放出は、例えば、数日から数ヶ月の範囲であり得るが、コーティングされるデバイスの意図される目的のために組成物に形成される塩の選択および数によって調節することができる。

【0050】

本発明の組成物はまた、表面の滑らかさなどの他の所望する性質を提供するように調節することができる。さらに、本発明の組成物は、他の医療薬剤またはそうでなければ有益な薬剤を含有することができる。

【0051】

組成物の調製方法

第2の局面において、本発明は、本発明の組成物を製造するための方法に関する。一般には、本発明の方法は、オリゴダイナミック剤のコロイドをポリマー溶液において形成させることを含む。コロイドを最初に形成させ、その後、ポリマー組成物に加えることができ、またはコロイドをポリマー組成物においてインシトゥーで形成させることができる。好ましくは、コロイドはポリマー組成物においてインシトゥーで形成させられる。

【0052】

コロイドを形成させる方法は、例えば、少なくとも一方の塩がオリゴダイナミック剤である2つ以上の塩を一緒にすることを含む。これらの塩は、塩Aおよび塩Bとして示される。塩Aは、1つまたは複数のオリゴダイナミック剤を含む。塩Bは、塩Aと反応してコロイドを形成させることができる1つまたは複数の塩を含む。塩Aおよび塩Bは、任意の方法および任意の順序で一緒にすることができる。しかし、塩Aは、塩Bと比較したとき、化学量論的な量または過剰に存在することが好ましい。

【0053】

必要な場合には、さらなる成分を組成物に加えることができる。このような成

分には、さらなるオリゴダイナミック剤、さらなる可溶性の塩、電池作用を提供する塩、および組成物に有益な性質を提供するか、または組成物の抗菌活性を高める任意の他の成分が含まれるが、これらに限定されない。そのような成分には、抗菌剤、抗生物質および他の医療薬剤が含まれるが、これらに限定されない。

【0054】

1つの開示された実施形態において、組成物は、1つまたは複数のポリマーの溶液、分散物、または溶液および分散物の組合せを作製することによって製造される。次に、塩Aを含む溶液がポリマー組成物に加えられる。その後、塩Bを含む溶液が、塩Aのオリゴダイナミック剤（1つまたは複数）の細かいコロイド塩（1つまたは複数）を沈殿させるためにポリマー組成物に加えられる。オリゴダイナミック剤が金属塩である場合、塩Aの金属カチオンが塩Bのアニオンと反応する。塩Bは、塩Aの一部またはすべてと反応するのに十分な量でポリマー組成物に加えられる。必要に応じて、他の塩が、その後、塩Aの残る量の一部またはすべてと反応する量で加えられる。

【0055】

別の開示された実施形態において、塩Bがポリマー組成物に加えられ、その後、過剰量または化学量論的量の塩Aが加えられる。さらに別の実施形態において、塩Aおよび塩Bを一緒にして、コロイドを形成させることができ、その後、コロイドがポリマー組成物に加えられる。

【0056】

これらの方法によって作製される最終的なポリマー組成物は、塩Aのオリゴダイナミックカチオンと塩Bのアニオンとから構成される1つまたは複数のコロイド状の塩、そして塩Aのアニオンと塩Bのカチオンとから構成される1つまたは複数の溶解性の塩を含有する。さらに、溶液において反応しないが、コロイドの安定化、抗菌性イオンの放出速度の改変、電池作用の促進、抗菌的有効性の増大、または生物適合性の増強などのいくつかの有益な作用を提供する他の塩を組成物に加えることができる。さらに、医療薬剤、潤滑剤、栄養剤、抗酸化剤、色素および顔料ならびに他の添加物を含む他の化合物（これらに限定されない）を組成物に加えることができる。

【0057】

上記に記載されているように、任意のポリマーを、本発明の組成物を作製するために使用することができる。親水性ポリマーが使用される場合、ポリマーは水に可溶であるか、または少量の水を含有する有機溶媒に可溶であることが好ましい。ポリマーを沈殿させることなく水をポリマー組成物に加えることができることにより、水溶性の塩をコーティング組成物に直接加えることができる。ポリマー組成物における水の使用は塩の溶解性を増大させ、これにより、より細かく、より安定なコロイドの形成がもたらされる。しかし、水分含有量が非常に高い場合、コーティング組成物が乾燥するために時間がより長くなる。このために、親水性ポリマー組成物における好ましい水分量は約50%以下である。そのような濃度により、組成物中の水によってもたらされる有益な性質を維持しながら、より早い乾燥時間がもたらされる。

【0058】

これに対して、疎水性ポリマーが単独または親水性ポリマーとの組合せのいずれかで使用される場合、コロイドとともに疎水性ポリマーの沈殿を避けるために、組成物に存在する水の量を制限することが望ましい。そのような場合、ポリマー組成物に存在する水の量は、好ましくは1%以下である。組成物に水が存在しないもとで本発明を実施することは可能であるが、少量の水を存在させることが好ましい。従って、疎水性ポリマーが本発明において用いられる場合、ポリマー組成物の好ましい水分含有量は約0.1重量%から1重量%の間である。疎水性ポリマーが用いられる場合、アルコールまたは有機溶媒に可溶である塩を用いることが好都合である。

【0059】

本発明における使用に好適な水溶性銀塩の例には、硝酸銀、酢酸銀および乳酸銀が含まれるが、これらに限定されない。アルコールおよび有機溶媒に可溶な銀塩の例には、硝酸銀、ヨウ化ナトリウム、乳酸ナトリウム、プロピオン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、塩化亜鉛、酢酸亜鉛、サリチル酸亜鉛、三塩化金、三臭化金、塩化パラジウムおよび水素ヘキサクロロ白金酸が含まれるが、これらに限定されない。

【0060】

本発明において有用なアルコールの例には、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノールおよびブタノールが含まれるが、これらに限定されない。オリゴダイナミック塩の溶液を作製するために使用され得る有機溶媒の例には、アセトン、テトラヒドロフラン（THF）、ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルスルホキシド（DMSO）およびアセトニトリルが含まれるが、これらに限定されない。これらの有機溶媒は、少量の水を含有する場合には特に有用である。

【0061】

ポリマー組成物を超臨界流体から調製することもまた可能である。これらの流体の最も一般的なものは液化二酸化炭素である。

【0062】

好ましい実施形態において、コロイドが形成されるポリマー組成物は親水性のポリエーテルポリウレタンである。このポリマーは、1つまたは複数のジオール、水および有機ジイソシアナートの実質的に非共有結合的な架橋反応生成物である。ポリマーのウレアセグメントは、改善された強度、改善された粘弾性、および低下した水吸収を提供する。このようなポリマーは、典型的には、強度および弾性を維持しながら、その重量の50%から100%の量で水を吸収する。

【0063】

このようなポリマーの形成において有用なジオールには、数平均分子量が250から20,000の間にある中鎖および長鎖のポリ（オキシエチレン）グリコールが含まれるが、これらに限定されない。そのようなジオールの例には、Union Carbideにより販売される「カーボワックス（Carbowax）」が挙げられる。

【0064】

このようなポリマーを形成させるために有用な有機ジイソシアナートには、テトラメチレンジイソシアナート、ヘキサメチレンジイソシアナート、トリメチルヘキサメチレンジイソシアナート、ダイマー酸ジイソシアナート、イソホロンジイソシアナート、ジエチルベンゼンジイソシアナート、デカメチレン-1,10

ージイソシアナート、シクロヘキシレン-1, 2-ジイソシアナート、シクロヘキシレン-1, 4-ジイソシアナート、メチレンビス(シクロヘキシル-4-イソシアナート)、2, 4-トリレンジイソシアナートおよび2, 6-トリレンジイソシアナート、4, 4-ジフェニルメタンジイソシアナート、1, 5-ナフタリエンジイソシアナート、ジアニシジンジイソシアナート、トリジンジイソシアナート、キシレンジイソシアナートならびにテトラヒドロナフタレン-1, 5-ジイソシアナートが含まれるが、これらに限定されない。

【0065】

別の好ましい実施形態において、ポリマーコーティング組成物は、親水性ポリウレタン、コーティングされるポリマー基材と類似または同一であるポリマー、そして必要に応じて、コーティングの接着性および物理的性質を助ける他のポリマーの組合せを含む。抗菌性塩のコロイドが、前記に開示されているようにこの組成物において調製されるが、異なる点として、使用される第2のポリマーに依存して、塩溶液を調製するために使用される水の一部またはすべてを、第2のポリマーの沈殿を防止するためにアルコールまたは他の有機溶媒で置換することができる。別の例外は、選ばれる塩が、ポリマーが可溶である溶媒と適合する溶媒において可溶でなければならないということである。この好ましい実施形態の一例として、親水性ポリエーテルポリウレタンウレアのTHFにおける溶液を、ポリ塩化ビニル(PVC)の塩化メチレンにおける溶液と等量で混合することができる。その後、硝酸銀をエタノールに溶解し、そして沈殿を生じさせることなくこの溶液に加えることができる。水が溶液に加えられる場合、PVCは沈殿しやすいために、エタノールが、水の代わりに、硝酸銀を溶解するために使用される。最後に、塩化亜鉛のエタノール／水における薄い溶液を、PVCを沈殿させることなく細かい塩化銀のコロイドを作製するために、ポリマー組成物にゆっくり加えることができる。コーティング物における水の最終的な濃度は1%未満である。その後、このコーティング溶液が、PVCのカテーテルを浸漬コーティングするために使用される。完成したコーティング物は、湿っているとき、十分に接着し、耐久性があり、滑らかであり、そしてコロイド状の抗菌性塩を含有する。

【0066】

別の実施形態において、ポリマー組成物は、共同所有の同時係属中の特許出願第09/189,240号(1998年11月10日出願;参考として本明細書中に組み込まれる)に規定されるような親水性ポリマーを含む。一般に、このポリマーは、下記の成分から調製されるポリウレタン-ウレアーシラン共重合体である:(1)1つまたは複数のポリイソシアナート、(2)イソシアナート官能基と反応し得る、同じであり得るかまたは異なり得る少なくとも2つの官能基を有する1つまたは複数の滑らかなポリマー、および(3)イソシアナート官能基およびシリコーンゴム基材と反応し得る、同じであり得るかまたは異なり得る少なくとも2つの官能基を有する1つまたは複数の有機官能性シラン。これらの共重合体は様々な方法で調製することができるが、好ましくは、プレポリマーをポリイソシアナート(1つまたは複数)および滑らかなポリマー(1つまたは複数)から最初に形成させ、その後、有機官能性シラン(1つまたは複数)と反応することによって調製することができる。触媒は必要に応じて、イソシアナートとポリオールとを反応させているときに用いられる。

【0067】

これらのポリマーを形成させるために有用なイソシアナートには、4,4'-ジフェニルメタンジイソシアナートおよびその位置異性体、2,4-トルエンジイソシアナートおよび2,6-トルエンジイソシアナート(TDI)およびその位置異性体、3,4-ジクロロフェニルジイソシアナート、ジシクロヘキシルメタン-4,4'-ジイソシアナート(HMDI)、4,4'-ジフェニルメタンジイソシアナート(MDI)、1,6-ヘキサメチレンジイソシアナート(HDI)およびその位置異性体、イソホロンジイソシアナート(IPDI)、ジイソシアナートの付加物(トリメチロールプロパンとジフェニルメタンジイソシアナートまたはトルエンジイソシアナートとの付加物など)が含まれるが、これらに限定されない。

【0068】

これらのポリマーを形成させるために有用なポリオールには、ポリエチレングリコール、ポリエステルポリオール、ポリエーテルポリオール、キャスター油ポリオールおよびポリアクリレートポリオール(デスマフェン(Desmophen

n) A450、デスモフェンA365およびデスモフェンA160（これらはMobay Corporationから入手可能である）を含む）、ポリ（エチレンアジパート）、ポリ（ジエチレングリコールアジパート）、ポリカプロラクトンジオール、ポリカプロラクトン-ポリアジパート共重合体ジオール、ポリ（エチレンテレフタレート）ジオール、ポリカーボネートジオール、ポリテトラメチレンエーテルグリコール、ポリオキシプロピレンジオールのエチレンオキシド付加物、およびポリオキシプロピレントリオールのエチレンオキシド付加物が含まれるが、これらに限定されない。

【0069】

これらのポリマーを形成させるために有用な触媒には、N、N-ジメチルアミノエタノール、N、N-ジメチル-シクロヘキサミン-ビス（2-ジメチルアミノエチル）エーテル、N-エチルモルホリン、N，N，N'，N'，N''-ペンタメチル-ジエチレントリアミンおよび1-2（ヒドロキシプロピル）イミダゾールなどの三級アミン、ならびにスズ、オクタン酸第一スズ、ジブチルスズジラウレート、ジオクチルスズジラウレート、ジブチルスズメルカプチド、アセチルアセトン酸第一鉄、オクタン酸鉛、およびジブチルスズジリシノレートが含まれるが、これらに限定されない。

【0070】

これらのポリマーを形成させるために有用なシランには、N-β-（アミノエチル）-γ-アミノプロピルトリメトキシシランおよびジアミノアルコキシシラン（N-（2-アミノエチル）-3-アミノプロピルメチルジメトキシシランなど）が含まれるが、これらに限定されない。

【0071】

これらのポリマーは、好ましくは、ポリマー全体の重量に基づいて7重量%から12重量%のシランを有する。イソシアナート官能基対アルコール官能基または他のイソシアナート反応性官能基の好ましい比は1：1から2：1である。ポリマー溶液の粘度は、ポリマーの分子量および溶液の固体含有率の関数であり、溶媒を溶液に加えることによって制御される。浸漬コーティングに対する好ましい共重合体溶液は、約1.5 cSから約20 cS（センチストークス）の範

囲にある動粘性率を有し、約 0.4 から約 5 の範囲にある固体含有率を有する。

【0072】

さらに別の実施形態において、ポリマー組成物は、米国特許第 5,290,585 号（これは参考としてこれにより組み込まれる）に定義されるような親水性ポリマーを含む。このポリマーは、イソシアナート、ポリオールおよびポリビニルピロリドン（PVP）の各ストック溶液の適量を混合することによって調製されるポリウレタン-ポリビニルピロリドンである。さらなる溶媒を、粘度および固体含有率を調節するために加えることができる。固体含有率は、使用される溶媒および他の事項に依存して 0.4 重量％から 15 重量％の範囲にすることができる。イソシアナートにおける総 NCO 基対ポリオールにおける総 OH 基の化学量論的比は 0.75 から 3.0 まで変化させることができる。好ましくは、イソシアナートは分子あたり少なくとも 2 つの NCO 基を有し、ポリオールは分子あたり少なくとも 2 つの OH 基を有する、インシトゥーで形成されるポリウレタン対 PVP の比は、重量比で 0.05 から 3.0 まで変化する。

【0073】

これらのポリマーを形成させるために用いられる PVP は、好ましくは数平均分子量が約 50,000 ダルトンから 2.5 百万ダルトンの範囲にある。具体的な好ましい PVP ポリマーとして、コリドン（Kollidon）90、ルビスコール（Luviskol）K90、ルビスコール K80 およびルビスコール K60（これらはすべて BASF Corp. (Parsippany, NJ) から入手可能である）、ならびにプラスドン（Plasdone）90、PVP K90 および PVP K120（これらはすべて GAF Corporation から入手可能である）が挙げられる。

【0074】

これらのポリマーを形成させるために好適なイソシアナートには、ポリメチレンポリフェニルイソシアナート、4,4'-ジフェニルメタンジイソシアナートおよびその位置異性体、2,4-トリレンジイソシアナートおよびその位置異性体、3,4-ジクロロフェニルジイソシアナート、イソホロンイソシアナート、ならびにイソシアナートの付加物またはプレポリマー（CasChem, Inc

、（バーヨン、ニュージャージー州）から得られるポリット（V o r i t e）63として入手可能なイソシアナートプレポリマーなど）が含まれるが、これらに限定されない。本発明において有用なポリイソシアナートの他の例として、I C I Polyurethanes Book（George Woods、発行：John Wiley and Sons（New York）、New York、1987年）に列挙されるポリイソシアナートが挙げられる。

【0075】

これらのポリマーを形成させるために有用なポリオールには、ポリエステルポリオール、ポリエーテルポリオール、修飾されたポリエーテルポリオール、ポリエステルエーテルポリオール、キャスター油ポリオール、およびポリアクリレートポリオール（デスモフェンA450、デスモフェンA365およびデスモフェンA160（これらはM o b a y Corporation（ピッツバーグ、ペンシルバニア州）から入手可能である）を含む）が含まれるが、これらに限定されない。好ましいポリオールには、キャスター油およびキャスター油誘導体が含まれ、例えば、C a s C h e m . I n c . から入手可能なDBオイル、ポリシン-12、ポリシン55およびポリシン99Fなどが含まれる。好ましいジオールには、M o b a y Corporationから入手可能なデスモフェン651A-65、デスモフェン1300-75、デスモフェン800、デスモフェン-550DU、デスモフェン-1600U、デスモフェン-1920Uおよびデスモフェン-1150、ならびにU n i o n Carbide（ダンベリー、コネチカット州）から入手可能なニアクス（N i a x）E-59およびその他が含まれるが、これらに限定されない。

【0076】

これらのポリマーを形成させる際に使用される好適な溶媒は、イソシアナート、ポリオールおよびポリビニルピロリドンと、これらの成分のいずれとも反応することなく溶解させることができる溶媒である。好ましい溶媒には、塩化メチレン、ジブロモメタン、クロロホルム、ジクロロエタンおよびジクロロエチレンが含まれるが、これらに限定されない。

【0077】

このポリマー溶液を含有する組成物がコーティング剤として使用され得る場合、コーティングは、基材に塗布された後、約 75 ° F から約 350 ° F の範囲の温度で約 2 分間から約 72 時間の範囲の期間にわたって硬化させられる。

【0078】

本発明の方法を、次に、ポリウレタンポリマーコーティング溶液において塩化銀のコロイドを硝酸銀および塩化ナトリウムから形成させることに関してさらに記載する。これは本発明の 1 つの好ましい実施形態の単なる一例であること、そしてポリマー溶液内においてコロイドを形成する任意のポリマーまたはポリマーの任意の組合せおよび塩の任意の混合物が本発明において用いられ得ることを理解しなければならない。

【0079】

最初に、ポリエーテルポリウレタン-ウレアブロック共重合体の 4.7 % 溶液が 75 / 25 重量比の THF / エタノールの混合物において調製される。十分な量の 10 % 硝酸銀 (AgNO_3) 水溶液が、溶液のコーティング固体に基づいて約 15 % の最終的な銀濃度を得るために、TPH 共重合体溶液に加えられる。その後、1.0 % の塩化ナトリウム (NaCl) 水溶液が、 AgNO_3 の 50 % と反応するのに十分な量で、溶液に攪拌しながらゆっくり加えられる。 NaCl は AgNO_3 と反応して、水溶性が悪い塩 AgCl と、 AgNO_3 の半量に由来する可溶性の塩 NaNO_3 とのコロイド懸濁物が得られる。最終的なコーティング溶液における水分量は総溶媒重量の約 30 % である。コーティング溶液における最終的なポリマー濃度は、溶媒およびポリマーの重量に基づいて約 3.3 % である。

【0080】

その後、16 Fr ラテックスフォーリーカテーターを、標準的な方法を使用して、カテーターをこの組成物溶液に浸漬して、制御された速度で引き上げ、そして乾燥することによってこの組成物でコーティングすることができる。仕上がったコーティングは、水溶性の、従って早く放出される AgNO_3 と、水に不溶性の、従って遅く放出される AgCl との両方を含有する。

【0081】

組成物の使用

第3の局面において、本発明は製造物に関する。好ましい実施形態において、本発明の抗菌性組成物は、オリゴダイナミックイオンを連続的に放出することによって抗菌活性を物品の表面および物品の周囲の環境に提供するために、予め形成された物品におけるコーティング剤として使用することができる。任意の物品を本発明の抗菌性組成物でコーティングすることができる。組成物は、カテーテル、カニューレ、ステント、ガイドワイヤー、インプラントデバイス、コンタクトレンズ、IUD、蠕動ポンプチャンバー、気管内チューブ、胃腸給餌管、動静脈シャント、コンドーム、酸素供給器および腎臓膜メンブラン、手袋、ペースメーカーリード線および創傷手当て用品（これらに限定されない）を含む医療デバイスを製造するために特に適している。

【0082】

第二の実施形態において、抗菌性組成物は、物品そのものを形成させるために、高濃度の固体溶液として調製することができ、そして単独または他のポリマーと混合して使用することができる。本発明の物品を形成させるために有用なポリマーには、天然ゴムおよび合成ゴム、特にラテックスゴム、アクリロニトリルゴム、PVCプラスチック、ポリウレタン、シリコーン、ポリカーボネート、アクリレート、ポリアミド、ポリプロピレン、ポリエチレン、ポリテトラフルオロエチレン、ポリ酢酸ビニル、ポリ（エチレンテレフタレート）、ポリエステル、ポリアミド、ポリウレア、スチレンブロッック共重合体、ポリメタクリル酸メチル、アクリル-ブタジエンスチレン共重合体、ポリスチレン、セルロース、ならびに上記のいずれかの誘導体および共重合体が含まれるが、これらに限定されない。

【0083】

非限定的な例として、本発明の組成物は、カテーテル、手袋、および標準的な形態の浸漬方法による他の浸漬されるラテックス製品を製造するためにラテックスゴムに混合することができ、そしてビニルプラスチックを、浸漬可能な抗菌性PVCデバイスおよび注入成形可能な抗菌性PVCデバイスを提供するために本発明の組成物と混合することができる。従って、最終的な物品は、他のポリマー

成分との混合で1つまたは複数の本発明の組成物から構成され得る。

【0084】

あるいは、本発明の組成物は、カテーテル、ステント、手袋、コンドームおよびその他などの様々な医療デバイスを浸漬によって製造するために使用され得る高濃度の固体コーティング組成物に配合することができる。

【0085】

別の方法によって、本発明の組成物は乾燥され、そして例えば、射出成形および押出し成形により溶融加工することができる。この方法のために使用される組成物は単独で使用するかどうか、または抗菌性物品を成形および押出し成形するための任意の他の溶融加工可能な材料と配合されて使用することができる。

【0086】

本発明の抗菌性組成物は、好ましくは、予め成形された物品にコーティングされる。コーティング剤として使用される場合、組成物は、この分野で知られているそのような方法を含む任意の手段によって塗布することができる。例えば、組成物は物品に刷毛塗りまたはスプレーすることができ、あるいは物品を組成物に浸漬することができる。例えば、物品は、約10から80インチ/分(ipm)、好ましくは約40 ipmの速度で抗菌性ポリマー溶液に浸漬することができる。物品は、約0秒から30秒、好ましくは約5秒から15秒の期間にわたって抗菌性ポリマー溶液に留まるようにされる。その後、物品は、約10から80 ipm、好ましくは約15から30 ipmの速度で引き上げられる。物品が本発明の共重合体でコーティングされると、物品は少なくとも約10分間空気乾燥させられ、その後、乾燥機において、約40℃から100℃の範囲の温度で約5分間から60分間にわたって完全に乾燥させられる。好ましくは、乾燥機での乾燥は約50℃の温度で約15分間行われる。コーティングされた物品は、必要な場合には、残留する溶媒を除くために、約40℃から約100℃の範囲の温度の熱風流で約5分間から60分間乾燥させることができる。

【0087】

本発明を下記の実施例によってさらに例示するが、下記の実施例は、本発明の

範囲を限定するものとして決して解釈してはならない。

【0088】

(実施例)

(実施例1)

コーティング溶液を作製するために、Tyndale Plains-Hunter Ltd. (TPH) により製造されるポリエーテルポリウレタン-ウレアブロック共重合体の4.7%溶液を75/25重量比のTHF/アルコールの混合物において調製した。十分な量の10%硝酸銀 (AgNO_3) 水溶液を、溶液内のコーティング固体に基づいて約15%の最終的な銀濃度を得るために、TPH共重合体溶液に加えた。1.0%の塩化ナトリウム (NaCl) 水溶液を、 AgNO_3 の50%と反応させるために十分な量で溶液に加えて、 AgNO_3 の半量に由来する水溶性が悪い塩 AgCl のコロイドをコーティング溶液において作製した。 NaCl 溶液をポリマー溶液にゆっくり加えると、溶液は、細かいコロイド状 AgCl の生成とともに濁り始めた。最終的なコーティング溶液における水分量は総溶媒重量の約30%であった。コーティング溶液における最終的なポリマー濃度は、溶媒およびポリマーの重量に基づいて約3.3%であった。

【0089】

その後、16Frラテックスフォーリーカテーターを、標準的な方法を使用して、カテーターをこの組成物溶液に浸漬して、コーティングの厚さを制御するために制御された速度で引き上げ、そしてカテーターのコーティングを乾燥することによってコーティングした。仕上がったコーティングは、水溶性の、従って早く放出される AgNO_3 と、水に不溶性の、従って遅く放出される AgCl との両方を含有した。

【0090】

(実施例2)

塩化亜鉛の1.0%溶液を、塩化ナトリウムの1.0%溶液の代わりに使用することを除き、実施例1の方法を繰り返して、塩化銀のコロイドと、硝酸銀の半量に由来する硝酸塩とをコーティング溶液において生成させた。1モルの塩化亜鉛は2モルの硝酸銀と反応するので、塩化亜鉛を、実施例1で加えられた NaCl

1 の量の半分の量で加えた。

【0091】

(実施例3)

塩化銅の1.0%溶液を、塩化ナトリウムの1.0%溶液の代わりに使用することを除き、実施例1の方法を繰り返して、塩化銀のコロイドと、硝酸銀の半量に由来する硝酸銅とをコーティング溶液において生成させた。1モルの塩化銅は2モルの硝酸銀と反応するので、塩化銅を、実施例1で加えられたNaClの量の半分の量で加えた。

【0092】

(実施例4)

塩化ナトリウムの1.0%溶液を、ヨウ化ナトリウムの1.0%溶液で置き換えることを除き、実施例1の方法を繰り返して、ヨウ化銀のコロイドと、硝酸銀の半量に由来する硝酸ナトリウムとをコーティング溶液において生成させた。ヨウ化銀は局所的な抗感染剤であり、そして塩化銀よりも低い水溶性を有し、このため塩化銀よりも遅く放出される銀塩を提供する。

【0093】

(実施例5)

塩化ナトリウムの1.0%溶液を、プロピオン酸ナトリウムの1.0%溶液で置き換えることを除き、実施例1の方法を繰り返して、プロピオン酸銀のコロイドおよび可溶性の硝酸ナトリウムを、溶液に残留する硝酸銀とともに生成させた。プロピオン酸銀は局所的な抗感染剤であり、そしてAgClまたはAgIよりも大きな水溶性を有し、このため、塩化銀またはヨウ化銀よりも早く放出される塩を提供する。

【0094】

(実施例6)

塩化ナトリウムの1.0%溶液を、乳酸ナトリウムの1.0%溶液で置き換えることを除き、実施例1の方法を繰り返して、乳酸銀のコロイドおよび硝酸ナトリウムを、コーティング溶液に残留する硝酸銀とともに生成させた。乳酸銀は局所的な抗感染剤であり、そしてプロピオン酸ナトリウム、AgClまたはAgI

よりも大きな水溶性を有し、このため、可溶性の硝酸銀とは別に、最も早く放出される銀塩の1つを提供する。

【0095】

(実施例7)

塩化ナトリウムの1.0%溶液を、酢酸ナトリウムの溶液で置き換えることを除き、実施例1の方法を繰り返して、酢酸銀のコロイドおよび硝酸ナトリウムを、溶液に残留する硝酸銀とともに生成させた。酢酸銀は、プロピオン酸ナトリウム、塩化銀またはヨウ化銀よりも大きな水溶性を有するが、乳酸銀よりも小さい水溶性を有する局所的な抗感染剤である。

【0096】

(実施例8)

塩溶液が AgNO_3 の75%と反応するのに十分な量で加えたことを除き、実施例1、2、3、4、5、6および7のそれぞれの方法を繰り返した。

【0097】

(実施例9)

塩溶液が AgNO_3 の100%と反応するのに十分な量で加えたことを除き、実施例1、2、3、4、5、6および7のそれぞれの方法を繰り返した。

【0098】

(実施例10)

塩溶液が AgNO_3 の25%と反応するのに十分な量で加えたことを除き、実施例1、2、3、4、5、6および7のそれぞれの方法を繰り返した。

【0099】

(実施例11)

NaCl 塩溶液が硝酸銀の25%と反応するのに十分な量で加えられたことを除き、実施例1の方法を繰り返した。その後、ヨウ化ナトリウムの1.0%溶液を、硝酸銀のさらに25%と反応するのに十分な量で加えて、硝酸銀の50%に由来する塩化銀コロイドおよびヨウ化銀コロイドの組合せを作製した。

【0100】

(実施例12)

NaCl 塩溶液を、硝酸銀の 25% と反応するのに十分な量で加えて、実施例 1 の方法を繰り返し溶解性が悪い塩化銀コロイドを作製した。その後、プロピオン酸ナトリウムの 1.0% 溶液を、硝酸銀のさらに 25% と反応するのに十分な量で加えて、わずかに水溶性のプロピオン酸銀コロイドを作製した。次に、酢酸ナトリウムの 1.0% 溶液を、硝酸銀のさらに 25% と反応するのに十分な量で加えて、少し水溶性の酢酸銀コロイドを、溶解性が悪い塩化銀コロイドおよびわずかに可溶性のプロピオン酸銀コロイドと組み合わせて作製した。これらは硝酸銀の 75% に由来する。

【0101】

(実施例 13)

実施例 12 を繰り返したが、ヨウ化亜鉛のさらなる量を、残留する硝酸銀の 10% をヨウ化銀のコロイドに変換するために加えた。これにより、15% の硝酸銀、25% の少し可溶性の酢酸銀コロイド、25% のわずかに可溶性のプロピオン酸銀コロイド、25% の溶解性が悪い塩化銀コロイド、および 10% の溶解性が非常に悪いヨウ化銀コロイドを可溶性の硝酸ナトリウムおよび硝酸亜鉛の塩生成物とともに含有するコーティング物が作製された。

【0102】

上記の実施例によって示されているように、種々の量の任意の組合せにおけるさらなる塩の任意の組合せを使用して、可溶性のオリゴダイナミック金属塩の一部またはすべてをポリマー組成物内において不溶性のコロイド塩に変換することができる。

【0103】

(実施例 14)

少し水溶性の銀塩（乳酸銀または酢酸銀など）は、殺菌活性を有し得る他の化合物を製造するために、単独または非常に可溶性の硝酸銀と組み合わせて使用することができる。例えば、塩化亜鉛とのモル比が 4 : 1 である酢酸銀は、50% の塩化銀コロイドおよび酢酸亜鉛のカウンター塩（これもまた殺菌剤である）をもたらし、そして 50% の未反応の酢酸銀が残る。同様に、他の銀塩を、殺菌活性または他の望ましい活性を有する多数のカウンター塩を製造するために、単独ま

たは組み合わせで使用することができる。

【0104】

例えば、実施例2の方法を、硝酸銀、酢酸銀および乳酸銀の可溶性の組合せが10%硝酸銀溶液の代わりに使用されたことを除いて繰り返した。塩化亜鉛を加えたとき、塩化銀のコロイドがポリマー組成物中に形成され、そして可溶性のカウンター塩である硝酸亜鉛、酢酸亜鉛および乳酸亜鉛が生じる。酢酸亜鉛および乳酸亜鉛は、銀塩の抗菌活性に加えて、殺菌活性を提供する。この例において、殺菌活性または抗菌活性などの所望する作用を有するカウンター塩を、硝酸塩、酢酸塩および乳酸塩により生じさせる、塩化亜鉛以外の任意の金属塩を使用することができる。そのような塩の例として、塩化銅が挙げられる。

【0105】

異なるオリゴダイナミック塩は異なる水溶性を有する。これにより、組成物からの抗菌剤（1つまたは複数）の特異的な放出プロファイルが得られるように組成物を調整することができる。例えば、塩化ナトリウム、ヨウ化亜鉛、クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウムおよび乳酸ナトリウムを、硝酸銀を含有するコーティング組成物に加えて、水溶性の塩である硝酸銀および硝酸亜鉛、少し水溶性の塩である乳酸銀（67 mg / ml 水）および酢酸銀（10 mg / ml 水）、わずかに可溶性の塩であるクエン酸銀（0.3 mg / ml 水）、溶解性が悪い塩である塩化銀（0.002 mg / ml 水）、および溶解性が非常に悪い塩であるヨウ化銀（0.00003 mg / ml 水）を含有するコーティング剤を作製することができる。異なる溶解性を有する塩の組成物中の割合を調節することによって、活性なオリゴダイナミック剤（1つまたは複数）の放出速度を、時間についてより短い放出プロファイルまたはより長い放出プロファイルを得るために変化させることができる。

【0106】

例えば、NaClの塩溶液に加えて、ヨウ化亜鉛、クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウムおよび乳酸ナトリウムのそれぞれの1%溶液を、それぞれ15%の硝酸銀と反応するのに十分な量で加えることを除いて、実施例1の方法を繰り返して、塩化銀、ヨウ化銀、クエン酸銀、酢酸銀および乳酸銀のコロイドを、最終的

なコーティング組成物において、25%の未反応の硝酸銀、ならびに硝酸銀および硝酸亜鉛の塩生成物とともに作製した。これらの異なる銀塩の溶解性が異なることにより、体液にさらされたときに、コーティングにおける異なる延長された銀イオン放出速度がもたらされる。

【0107】

(実施例15)

PVCカテーテルに対するコーティング溶液を作製するために、Tyndale Plastics-Hunter Ltd. (TPH)により製造されるポリエーテルポリウレタン-ウレアブロック共重合体の3.3%溶液をTHFにおいて調製した。その後、ポリ塩化ビニル(PVC)の3.3%溶液を塩化メチレンにおいて調製した。その後、溶液状態の2つのポリマーが重量比で50/50の比率になるように、これらの2つの溶液を等量で一緒にした。その後、十分な量の10%硝酸銀(AgNO_3)アルコール溶液を、溶液内のコーティング固体に基づいて約5%の最終的な銀濃度を得るために、TPH/PVCポリマー溶液に加えた。エタノール/水の重量比で75/25混合物における1%の塩化亜鉛溶液を、50%の AgNO_3 と反応させるために十分な量でコーティング溶液に加えて、 AgNO_3 の半量に由来する水溶性が悪い塩 AgCl のコロイドを作製した。ZnCl₂溶液を攪拌しながらポリマー溶液にゆっくり加えると、溶液は、細かいコロイド状 AgCl の生成とともに濁り始めた。最終的なコーティング溶液における水分量は総溶媒重量の約1%よりもわずかに少なかった。その後、PVC気管内チューブを、標準的な方法を使用して、チューブをこのコーティング組成物に浸漬し、その後、乾燥することによってコーティングした。仕上がったコーティングは、水溶性の、従って早く放出される AgNO_3 と、水溶性が悪い、従って遅く放出される AgCl との両方を含有した。

【0108】

最後に、好ましい実施形態が例として開示されていること、そして様々な他の改変が、添付された請求項の範囲および精神から逸脱することなく当業者には可能であることを理解しなければならない。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US 00/42372

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC 7 A61L27/34 A61L27/54 A61L29/08 A61L29/16 A61L31/10 A61L31/16		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61L C23C		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 320 908 A (SODERVALL BILLY V ET AL) 14 June 1994 (1994-06-14) claims; examples ---	1-40
X	DE 30 26 258 A (WAGSCHAL GMBH & CO KG FEINMECH) 28 January 1982 (1982-01-28) claims ---	1-40
A	WO 97 31709 A (UNIV NEW YORK) 4 September 1997 (1997-09-04) claims -----	1-40
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: 'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance 'E' earlier document but published on or after the international filing date 'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) 'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means 'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed 'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention 'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone 'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art 'A' document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 2 November 2001		Date of mailing of the international search report 09/11/2001
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer ESPINOSA, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US 00/42372

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5320908	A	14-06-1994	US 5395651 A	07-03-1995
			US 5965204 A	12-10-1999
			US 6224983 B1	01-05-2001
			AT 134719 T	15-03-1996
			AU 642872 B2	04-11-1993
			AU 5473490 A	08-11-1990
			CA 2016081 A1	04-11-1990
			DE 69025495 D1	04-04-1996
			DE 69025495 T2	11-07-1996
			DK 400349 T3	18-03-1996
			EP 0400349 A1	05-12-1990
			EP 0693576 A1	24-01-1996
			ES 2086328 T3	01-07-1996
			FI 95816 B	15-12-1995
			GR 3019899 T3	31-08-1996
			JP 2645431 B2	25-08-1997
			JP 3219085 A	26-09-1991
			JP 3030687 B2	10-04-2000
			JP 8325743 A	10-12-1996
			JP 8333687 A	17-12-1996
			NO 304746 B1	08-02-1999
			US 5747178 A	05-05-1998
DE 3026258	A	28-01-1982	DE 3026258 A1	28-01-1982
WO 9731709	A	04-09-1997	AU 2061297 A	16-09-1997
			EP 0883438 A1	16-12-1998
			WO 9731709 A1	04-09-1997
			US 6288076 B1	11-09-2001
			US 6015816 A	18-01-2000

 フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	(参考)
A 6 1 L	15/16	A 6 1 L	17/00
	17/00		27/00
	24/00		E
	27/00		P
			V
			W
		29/00	E
			Q
	29/00		R
			S
			T
		31/00	C
			T
	31/00	C 0 9 D	5/14
		A 6 1 L	15/01
			25/00
C 0 9 D	5/14		A
(81)指定国	EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW		

F ターム(参考) 4C081 AA02 AA12 AC02 AC03 AC04
AC07 AC08 BA14 CA021
CA051 CA081 CA101 CA131
CA161 CA181 CA211 CA231
CA251 CD021 CD031 CD121
CG07 DA02 DA03 EA06
4H011 AA02 BA01 BB18 BC19 DA15
DD07 DF03 DH02 DH03 DH04
DH05 DH07 DH10 DH11 DH14
DH25 DH26
4J038 BA011 BA091 BA111 CA011
CA021 CB021 CC021 CD021
CD121 CE021 CF021 CG021
CG141 CG171 CH031 CK021
CQ011 DD001 DF011 DG001
DH001 DL001 HA241 PB01